

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. F. P. Gall

Chirurgische Therapien des Zollinger-Ellison-Syndroms

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Gertraud Gattner
geb. Lötter
aus Nürnberg

1980 # 280

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. F. P. Gall

Chirurgische Therapien des Zollinger-Ellison-Syndroms

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Gertraud Gattner
geb. Lotter
aus Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan:	Prof. Dr. W. Kersten
Referent:	Prof. Dr. E. Mühe
Korreferent:	Prof. Dr. F.P. Gall

Tag der mündlichen Prüfung: 30.06.1980

Inhaltsverzeichnis

Seite:

<u>I</u>	<u>Einleitung</u>	1-8
I 1	<u>Zur wissenschaftlichen Fragestellung</u>	1
I 2	<u>Das klinische Syndrom</u>	2-5
I 2.1	Geschichte	
I 2.2	Pathogenese	
I 2.3	Pathologische Anatomie	
I 3	<u>Zur Diagnose</u>	5-8
I 3.1	Sekretionsprüfung des Magens	
I 3.2	Serum-Gastrin-Spiegel	
I 3.3	Röntgenologische Untersuchungsmethoden	
<u>II</u>	<u>Eigene Untersuchungen</u>	9-32
	Fallbeschreibungen	9-17
II 1	<u>Klinische Befunde</u>	18-19
II 2	<u>Magensekretionsanalysen</u>	19-20
II 3	<u>Serum-IRG</u>	21-22
II 3.1	Basales Serum-IRG	
II 3.2	Stimulationstests	
II 3.3	Weitere endokrinologische Befunde	
II 4	<u>Morphologische Befunde</u>	23-24

II 5	<u>Therapien</u>	24-28
II 5.1	Konservative Therapie	
II 5.2	Chirurgische Therapien	
II 5.2.1	Die totale Gastrektomie	
II 5.2.2	Alleinige Exstirpation des Primärtumors	
II 6	<u>Frühergebnisse</u>	28-29
II 6.1	Frühergebnisse der ZES-Patienten ohne Gastrektomie	
II 6.2	Frühergebnisse der ZES-Pat. nach totaler Gastrektomie	
II 7	<u>Spätergebnisse</u>	30-32
II 7.1	Spätergebnisse der ZES-Pat. nach totaler Gastrektomie	
II 7.2	Spätergebnisse der ZES-Pat. ohne Gastrektomie	

<u>III</u>	<u>Diskussion</u>	33-43
------------	-------------------	-------

III 1	<u>Klinische Verlaufsform u. Path. Anatomie</u>	33
III 2	<u>Sicherung der Diagnose</u>	34-35
III 3	<u>Therapien des ZES</u>	35-41
III 3.1	Medikamentöse Therapie des ZES	
III 3.2	Chirurgische Therapien	
III 3.2.1	Totale Gastrektomie	
III 3.2.2	Alleinige Exstirpation des Primärtumors	

III 4	<u>Zusammenfassung der</u> <u>Diskussion</u>	42-43
-------	---	-------

IV=====	<u>Zusammenfassung</u>	44
---------	------------------------	----

V=====	<u>Literaturverzeichnis</u>	50-62
--------	-----------------------------	-------

Anhang



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Wegen der weittragenden therapeutischen Konsequenzen, die sich aus der Diagnose eines ZES ergeben, ist eine sichere Abgrenzung von der normalen Ulkuserkrankung notwendig (5). Durch die Serumgastrinbestimmung mit Hilfe eines sensitiven Radioimmunassays (26,28,75), die heute zur Routine geworden ist, kann dieses Krankheitsbild häufiger und sicherer erkannt, und der betroffene Patient gezielter behandelt werden (27,61,65). Eigene Beobachtungen, anhand von 19 Patienten mit ZES, sollen die Variabilität des klinischen Erscheinungsbildes beleuchten und auf diagnostische und therapeutische Probleme hinweisen.

I 2 Das klinische Syndrom

I 2.1 Geschichte:

1955 beschrieben Zollinger und Ellison 2 Patienten mit nicht Insulin-produzierenden Inselzelltumoren des Pankreas, ungewöhnlich gesteigerter Magensaftsekretion und schwerer Ulkusdiathese. Sie wiesen damit erstmals auf den ursächlichen Zusammenhang beider Leiden hin. Als verbindendes pathogenetisches Glied postulierten sie eine pathologische Hormoninkretion durch die Tumoren (76). Gregory und Tracy gelang es 1967 aus Tumoren von Patienten mit ZES ein Polypeptid zu isolieren (24). Dieses war, hinsichtlich seiner Aminosäuresequenz, identisch mit dem bislang nur aus der Schleimhaut des Antrums und des oberen Dünndarms extrahierten Hormons Gastrin (25).

I. 2.2 Pathogenese

Durch die exzessive Hypergastrinämie, die die Folge der übermäßigen, keiner Kontrolle unterworfenen Gastrininkretion der Tumoren ist, läßt sich die Symptomatik des ZES vollständig erklären (4). Die anhaltende Hypergastrinämie wirkt pathogenetisch auf zwei bedeutsame Weisen: der chronische Proliferationsreiz auf die Korpussschleimhaut mit Hyperplasie der Parietalzellen und Steigerung der Säurebildungskapazität des Magens, sowie die, jeder Rückkopplungshemmung entzogene Dauerstimulation der Magensekretion(4). Die Abwehrmechanismen der Magenwand sind dieser "potenziierten Aggressivität" (4) nicht gewachsen, es kommt zu pepti-

schen Ulcera. Bei 30 % der Fälle werden Diarrhoen beobachtet, die gelegentlich sogar der Ulkusmanifestation um Jahre vorausgehen können (14). Mit den Durchfällen vergesellschaftet ist in der Regel eine Steatorrhoe. Diarrhoe und Steatorrhoe werden bei der gewöhnlichen Ulkuskrankheit nur ganz selten beobachtet. Ursache der Durchfälle und des Fettstuhls ist die exzessiv vermehrte Magensäure, deren Volumen bis zu 4-6 l betragen kann und die zu histologisch faßbaren Schädigungen der Dünndarmschleimhaut führt (44,57,63). Auf diese unphysiologische ph-Verschiebung im Darm ist auch die Steatorrhoe zurückzuführen. Die Lipase trifft im Darmlumen nicht mehr ihr ph-Optimum und wird vorzeitig inaktiviert (57,68). Die Hemmung der Wasser-, und Elektrolytresorption durch Gastrin ist als Ursache der Diarrhoe von untergeordneter Bedeutung, denn Steatorrhoe und Diarrhoe lassen sich experimentell ausschließlich durch eine Säureinfusion erzeugen (20) und beim ZES-Kranken durch kontinuierliche Magensaftabsaugung beheben.

I 2.3

Pathologische Anatomie

Am häufigsten entstehen gastrinbildende Tumoren, die auch Gastrinome genannt werden, im Pankreas (4). Sie können aber auch extrapankreatisch in der Wand des Magens (22,42,54) und des Duodenums (21,47,64,69) lokalisiert sein.

Solitäre Gastrinome, die bei der Hälfte aller ZES-Kranken angetroffen werden, verteilen sich auf die Pankreasregionen Kopf, Körper und Schwanz im Verhältnis 4 : 1 : 4 (4). Bei 29 % treten multiple, in verschiedenen Pankreasregionen lokalisierte Adenome auf (14).

61 % der Gastrinome bilden Metastasen (14). Gastrinome sind gewöhnlich kleine Tumoren (10), die während der Operation, oder bei der Autopsie, nur schwer zu lokalisieren sind (4). Histologisch sind benigne und maligne Gastrinome sehr ähnlich und schwer zu unterscheiden; der einzige sichere Beweis ihrer Malignität ist die Metastasierung (33). Gastrinome können mit einer Inselzellhyperplasie vergesellschaftet sein (4). Bei 10 % der ZES-Kranken besteht lediglich eine Inselzellhyperplasie oder Mikroadenomatose (14).

Bei 10-40 % aller Gastrinomkranken werden gleichzeitig Tumoren anderer endokriner Drüsen gefunden (14). Diese Erkrankungsformen wurden als polyendokrine Adenomatose, pluriglanduläres Syndrom, oder Wermer Syndrom bezeichnet.

Am häufigsten tritt eine Kombination mit einem Hyperparathyreodismus auf, dem ein Nebenschilddrüsenkarzinom, solitäre und multiple Adenome, oder eine diffuse Hyperplasie zugrunde liegen können (14).

1972 wurden von Polak Ulkuskranke mit hochpathologischen Serumgastrinwerten beschrieben, ohne Inselzelladenom, aber mit einer exzessiven Hyperplasie der gastrinbildenden

Entscheidende Befunde sind eine gesteigerte maximale Säurebildungskapazität und eine ungewöhnlich hohe Basalsekretion (4). Entsprechend den von Ellison und Wilson (14), Aoyagi und Summerskill (1), Ruppert und Mitarbeitern (56), sowie Whinship und Ellison (73) festgelegten Kriterien, muß beim nicht operierten Magen ein MAO-Wert $\overset{*1}{>60\text{mVal/h}}$ und ein BAO-Wert $\overset{*2}{>15\text{mVal/h}}$, beim rezessierten Magen ein BAO-Wert $>5\text{mVal/h}$, an ein ZES denken lassen. Da sich die endogen, gastrinstimierte Sekretion durch exogene Stimulation nur noch wenig steigern läßt, sind die, aus der basalen Säuresekretion bez. - konzentration, und der maximalen Säuresekretion bez.- konzentration, gebildeten Quotienten in der Regel $>0,6$.

Einzelne dieser Kriterien werden auch von etwa 10 % aller Patienten mit einem gewöhnlichen Ulcus duodeni erfüllt (35), während andererseits nicht alle ZES-Kranken typische Befunde liefern (74).

I 3.2

Serumgastrinspiegel

Gesichert wird die Diagnose eines ZES durch den Nachweis eines stark erhöhten Serumgastrinspiegels im Nüchternblut, der qualitativ mit biologischen Methoden (3, 45,72) und quantitativ auf radioimmunchemischem Weg (27, 30,75) gemessen werden kann.

Das Radioimmunassay kann heute als Routineuntersuchung angesehen werden und findet eine seiner wertvollsten Anwendungen in der Diagnose von Gastrinomen.

* 1 - Maximal Acid Output

* 2 - Basal Acid Output

Wenn Serumgastrinwerte von mehr als dem 5-fachen der Norm (≤ 50 pg/ml) gemessen werden und weitere Symptome die Nachfolgekrankheit kennzeichnen, ist an einem Gastrinom nicht mehr zu zweifeln (24,33). Bei unentschiedenen Krankheitsfällen helfen Provokationstests weiter (37). Sie sind zur Differenzierung suspekter Serumgastrinwerte entwickelt worden und bedienen sich der Reaktion des Serumgastrinspiegels auf eine Testmahlzeit, eine Kalziuminfusion und eine Sekretininjektion, als Kriterium (18,34,62): Bei Gastrinomkranken steigt der Serumgastrinspiegel nach einer Testmahlzeit, als Zeichen der autonomen Gastrinfreisetzung, nur unbedeutend, im Gegensatz zum gewöhnlichen Ulkuskranken, wo er stark ansteigt (18,39). Demgegenüber ist der Gastrinanstieg, der durch eine akute Hyperkalzämie ausgelöst wird, beim ZES-Kranken höher und zwar um ein mehrfaches des Ausgangswertes (34).

Beim Ulkuspatienten ohne Gastrinom, wird nach intravenöser Injektion von Glukagon, bez. Sekretin, ein Abfall des Serumgastrinspiegels beobachtet. Nur beim ZES-Kranken wird keine Änderung oder ein Anstieg beobachtet (34,38). Der Mechanismus dieser Gastrinfreisetzung ist noch ungeklärt.

Der Sekretintest wird als wertvoller betrachtet, als der Ca-infusionstest, weil er zwischen einer Hypergastrinämie antralen und tumorösen Ursprungs differenziert (41).

I 3.3 Röntgenologische Untersuchungsmethoden

Die konventionelle Röntgenuntersuchung des oberen Magen-Darmtraktes gibt in der Regel lediglich Hinweis auf ein peptisches Geschwür, eine Hypersekretion, Faltenvergrößerung und Schleimhautirritation (4). Der Verdacht auf ein ZES wird nur dann dringend, wenn Ulcera im distalen Duodenum und proximalen Jejunum gefunden werden, was aber nur bei einer Minderheit von ZES-Patienten auftritt (33).

Zur Diagnostik stehen außerdem noch die Zöliographie (15), die Szintigraphie und Sonographie (49) zur Verfügung, doch sind Gastrinome oft zu klein, um dadurch erfaßt zu werden und entziehen sich, wie im Fall einer Mikroadenomatose oder diffusen Inselzellhyperplasie, dem präoperativen Nachweis (4).

Die G-Zellhyperplasie der Antrummukosa beim Typ I des ZES wird durch den fluoreszenzmikroskopischen G-Zellnachweis in der gezielt entnommenen Antrummukosa erfaßt (33). Die Endoskopie, mit gezielter Biopsie wird zum differentialdiagnostischen Ausschluß eines zurückgelassenen Antrumrestes im Duodenalstumpf verwendet (19).

Meist muß der Chirurg intraoperativ durch sorgfältige Inspektion und Palpation des Pankreas, der peripankreatischen Lymphknoten und des Duodenums, eine Lokalisationsdiagnostik durchführen (4).

II Eigene Untersuchungen

Unsere Beobachtungen über einen Zeitraum von 10 Jahren umfassen 19 Fälle (3 Frauen, 16 Männer), bei denen klinisch, sowie morphologisch, ein ZES diagnostiziert worden ist. Das Durchschnittsalter lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 46,8 Jahren. Der jüngste Patient war 19 Jahre, der älteste 65 Jahre alt.

Fallbeschreibungen:

Fall 1:

Der Patient Tro.Ja. geb. 24.12.32, Archiv-Nr- 132728, litt seit 1966 an rezidivierenden Ulcera. 1966 wurde eine Magenteilresektion nach Billroth II wegen eines Ulcus ad pylorum durchgeführt, 1968 eine Nachresektion. Rezidivulcera führten 1968 und 1969 zu zwei freien Perforationen. 1971 wurde, nachdem während der Operation kein ZES-Tumor aufzufinden war, eine totale Gastrektomie durchgeführt. Die histologische Untersuchung des Resektionspräparates ergab am Magen einen 7-15 mm breiten Streifen von Antrumschleimhaut. Bei der Nachuntersuchung war der Patient beschwerdefrei. Sein Serumgastrinspiegel betrug 245 pg/ml. Er ist mit seinem Allgemeinbefinden "zufrieden".

Fall 2:

Bei der Patientin Ku.Br. geb. 28.10.29, Archiv-Nr.162106, wurde 1958 erstmals wegen eines Magenulkus eine B II Resektion durchgeführt. Rezidivierende Anastomosenulcera führten zu dem Verdacht auf ein ZES. 1972 wurde bei der Laparatomie, 10 cm aboral des Duodenalstumpfes ein erbsengroß, gestielter Tumor gefunden und entfernt, der sich histologisch als ZES-Tumor erwies. Daraufhin wurde eine Restresektion durchgeführt. Die Patientin bezeichnet ihr heutiges Befinden als "wechselnd gut und schlecht".

Fall 3:

1952 wurde bei dem Patienten Her.Fr. geb. 16.1.31, Archiv-Nr. 80570 eine Nephrektomie wegen einer hydronephrotischen Schrumpfniere durchgeführt. 1965 erfolgte eine subtotale Magenresektion und eine Pankreasschwanzresektion wegen eines Inselzelladenoms. 1966-1967 war der Patient ständig in ärztlicher Behandlung wegen rezidivierender Ulcera duodeni. Sein Serum-Ca-Spiegel war mit 6,0-6,2 mVal/l erhöht. Der Phosphor lag mit 3,0-4,35 mg % im Normbereich. 1973 wurde eine Magennachresektion durchgeführt. Auf die totale Gastrektomie wurde wegen eines warzenförmigen Tumors in der Duodenalvorderwand, der sich histologisch als ZES-Tumor erwies, vorerst verzichtet. Aus dem Lungenmittellappen wurde eine Metastase entfernt. 1975 wurde dann wegen rezidivierender Anastomosenulcera die totale Gastrektomie durchgeführt. Der Serumgastrinspiegel lag postoperativ bei 800 pg/ml. Dem Patienten wurde die operative Exploration

der Nebenschilddrüsen vorgeschlagen, die bei Persistenz der Hyperkalzämie, wegen des Vorliegens eines pluriglandulären Syndroms, zwingend wird.

Sein heutiger Zustand "wechselt zwischen gut und schlecht".

Fall 4:

Die Patientin Pfe.Ba. geb. 15.11.06, Archiv-Nr. 92766, erbrach 1967 große Mengen von Flüssigkeit und litt an einer Pylorusstenose. Trotz einer 1967 durchgeführten B II Resektion war die Patientin im Januar 1968 durch ständiges Erbrechen in einem elenden Allgemeinzustand. Ein markstückgroßer Ulkus in der Anastomose wurde daraufhin entfernt und der Stumpf nachrezessiert. Der Pankreas zeigte einen faustgroßen entzündlichen Tumor. 4 Wochen später traten erneut Schmerzen und Erbrechen auf. Im Juni 1968 wurde eine Magenresektion durchgeführt. Die Patientin verstarb postoperativ an toxischem Herz- und Kreislaufversagen, wegen einer Anastomosensinsuffizienz.

Fall 5:

Bei dem Patienten Jo.Jo. geb. 2.12.29, Archiv-Nr. 171124, wurde wegen eines Ulkusleidens 1965 eine B II Resektion durchgeführt. 1966 folgte eine Vagotomie, 1970 eine Nachresektion und 1971 eine Pankreasschwanzresektion.

1973 wurde wegen eines Serumgastrinspiegels von 296 pg/ml eine totale Gastrektomie vorgenommen. Am Magenstumpf zeigte sich eine Belegzellhyperplasie, jedoch kein Anhalt für einen endokrinen Tumor. Postoperativ blieb der Serumgastrinspiegel erhöht bei 265 pg/ml. Dem Patienten geht es heute nach eigener Aussage "gut".

Fall 6:

Im Juni 1972 wurde bei dem Patienten Sie.Ho. geb. 23.2.40, Archiv-Nr. 171859, wegen rezidivierender Duodenalulcera eine B II-Resektion durchgeführt; 3 Monate später eine Nachresektion wegen eines Anastomosenulkus. Danach entstand erneut ein Anastomosenulkus ohne konservative Heilungstendenz. Der Verdacht auf eine ZES wurde durch eine Hypergastrinämie von 600 pg/ml bestätigt. 1973 wurde bei der Laparotomie ein erneuter Anastomosenulkus entfernt und der Restmagen rezessiert. Histologisch zeigte sich eine Belegzellhyperplasie der Corpusschleimhaut. Der postoperative Serumgastrinspiegel betrug 430 pg/ml.

Fall 7:

Der Patient Sche.Al. geb. 20.5.23, Archiv-Nr. 133788, mußte sich 1969 einer B II Resektion wegen Duodenalulcera unterziehen. Im selben Jahr wurde eine Nachresektion wegen Anastomosenulcera vorgenommen, 1971 eine

trunkuläre Vagotomie. Als Ursache für die Anastomosenulcera wurde im Magenstumpf, im Anschluß an die Anastomose ein 5-17 mm breiter Saum von Antrumschleimhaut verantwortlich gemacht. 1973 wurde der Patient wegen seines Gastrinspiegels von 375 pg/ml relaparotomiert und ein Knoten im Pankreasschwanz entfernt, der sich histologisch als Fibrom erwies. Eine totale Gastrektomie wurde durchgeführt. Der Patient verstarb postoperativ an toxischem Leber- und Myocardversagen auf Grund einer Anastomoseninsuffizienz. Bei der Autopsie wurde in der Submukosa des Duodenums ein linsengroßer, hormonaktiver ZES-Tumor gefunden.

Fall 8:

Nach einer 1972 erfolgten B II-Resektion, trat bei dem Patienten Wal.Ma. geb. 9.6.08, Archiv-Nr. 135341, im Jahr 1973 ein Riesenanastomosenulkus auf. Ein Gastrinwert von 299 pg/ml erhärtete den Verdacht auf ein ZES. Der Patient wurde im Juni 1973 gastrektomiert. Postoperativ lag der Nüchterngastrinspiegel bei 208 pg/ml. Der Patient beschreibt sein derzeitiges Befinden als "schlecht".

Fall 9:

1953 litt der Patient Jas.He. geb. 27.2.19, Archiv-Nr. 39938 an Magenbeschwerden. 1967, 1969 und 1970 wurden seine Magenbeschwerden konservativ behandelt. Daraufhin wurde eine B II-Resektion durchgeführt und wegen erneu-

ter Anastomosenulcera im April und November 1970, im Dezember 1970 eine Nachresektion und eine Vagotomie vorgenommen. 1971 hatte der Patient erneut Oberbauchbeschwerden. Im Mai und Juni 1972, sowie im Februar und Mai 1973 wurden Anastomosenulcera konservativ behandelt. Der Verdacht auf ein ZES wurde durch einen Nüchtern gastrin Spiegel von 760 pg/ml bestätigt. Bei dem Patienten wurde daraufhin eine Gastrektomie, eine Pankreasschwanzresektion, eine Splenektomie und die Exstirpation einer tumorösen Veränderung vorgenommen.

Fall 10:

Durch eine Probelaparatomie im Jahr 1966 wurde bei dem Patienten Schw.Gü. geb. 5.9.47, Archiv-Nr.72302, ein Inselzelltumor nachgewiesen. Bei der Operation zeigte sich eine kirschgroße Lebermetastase und 2 große Ulcera an der kleinen Kurvatur und im Bulbus duodeni. Den Primärtumor fand man im Pankreaskopf. Daraufhin wurde eine totale Gastrektomie durchgeführt. Der postoperative Serum gastrin Spiegel lag trotzdem bei 700 pg/ml. Der Patient, der auch an Diabetes mellitus litt, verstarb am 11.2.75.

Fall 11:

Der Patient Zeh.Jo. geb. 16.5.54, Archiv-Nr. 210540, litt seit 1972 an Magenbeschwerden. 1974 wurde der Patient vagotomiert, sowie ein penetrierendes Ulcus ventriculi entfernt. Ein Gastrin Spiegel von 1000 pg/ml

führte zu der Diagnose eines ZES. 1975 wurde eine totale Gastrektomie vorgenommen, da während der Operation kein Tumor gefunden werden konnte. Der postoperative Serumgastrinspiegel war mit 335 pg/ml weiterhin pathologisch erhöht.

Fall 12:

Der Patient Pim.Pe. geb. 12.1.31, Archiv-Nr. 18494, wurde nach einer früheren B II-Resektion in Erlangen nachrezessiert und eine Quercolonfistel exzidiert. Der Serumgastrinspiegel betrug 140 pg/ml. 1976 wurde eine totale Gastrektomie vorgenommen. Der postoperative Serumgastrinspiegel ist unbekannt. Der Patient fühlt sich 2 Jahre nach der Operation "schlecht".

Fall 13:

Im Mai 1975 wurde bei dem Patienten Fri.Jo., geb. 25.2.22, Archiv-Nr. 233035, eine B II-Resektion, einschließlich einer Vagotomie, vorgenommen. Im August 1976 lag sein Serumgastrinspiegel über 1000 pg/ml, was den Verdacht auf ein ZES begründete. Als Therapie wurde eine Gastrektomie, eine Splenektomie und die Exstirpation eines Tumors am Pankreaskopf und einer Lymphknotenmetastase vorgenommen. Der Tumor zeigte histologisch endokrinen Bautyp. Postoperativ lag der Serumgastrinspiegel bei 75 pg/ml. Der Patient ist mit seinem derzeitigen Allgemeinbefinden "zufrieden".

Fall 14:

15 Jahre litt der Patient Sei.He., geb. 11.4.33, Archiv-Nr. 63672, an einem Ulcus duodeni. 1975 wurde eine B II-Resektion durchgeführt. Im selben Jahr mußte er sich wegen eines Anastomosenulcus einer Nachresektion, einschließlich einer trunkulären Vagotomie, unterziehen. 1977 erhob sich, wegen erneuter Anastomosenulcera, der dringende Verdacht auf ein ZES, erhärtet durch den Nachweis einer glandulären Hyperplasie. Der Serumgastrinwert lag bei 70 pg/ml, mit 100 % Anstieg nach Sekretengabe und fehlendem Anstieg nach einer Probekost. Im Dezember 1977 wurde der Patient gastrektomiert. Er bezeichnet seinen derzeitigen Zustand als "schlecht".

Fall 15:

Bei dem Patienten Ste.Kl. geb. 27.6.42, Archiv-Nr. 253205, wurde 1972 ein perforiertes Ulcus duodeni übernäht, 1973 eine B II-Resektion, und 1974 wegen eines Anastomosenulkus eine Nachresektion, einschließlich einer trunkulären Vagotomie, durchgeführt. 1977 litt der Patient erneut an einem handtellergroßen Anastomosenulkus. Sein Serumgastrinspiegel lag basal bei 388 pg/ml und durch Sekretin stimuliert bei 460 pg/ml. Endoskopisch zeigten sich im Duodenum linsengroße Tumoren, die sich histologisch als Gastrinome erwiesen. Als Therapie wurde die totale Gastrektomie gewählt. Der Patient verstarb postoperativ auf Grund einer Anastomo-

seninsuffizienz, die zu einer massiven eitrigen Peritonitis führte, an toxischem Leber- und Nierenversagen. Autopsisch wurden 6 linsengroße Gastrinome im Duodenum, ein Nebenschilddrüsenadenom, ein Hypophysenvorderlappenadenom, sowie mehrere Pankreastumoren gefunden. Der Patient hatte demnach an einem pluriglandulären Syndrom gelitten.

Fall 16:

Der Patient Eng.Mi. geb. 1.6.29, Archiv-Nr. 150150, litt seit 1972 an Ulcera Duodeni. 1973 wurde eine 2/3 Resektion vorgenommen, einschließlich einer trunkulären Vagotomie. 1974, sowie 1977 mußte er sich wegen einem blutenden Ulkus konservativ behandeln lassen. Im Juli 1977 wurde er wiederum wegen einer Intestinalblutung stationär aufgenommen. 1978 wurde dann, wegen erneutem Ulkusrezidiv und einem Serumgastrinwert von 393 pg/ml die totale Gastrektomie durchgeführt. Postoperativ trat als Komplikation ein Platzbauch auf. Sein heutiges Befinden ist unbekannt.

II 1 Klinische Befunde (Tabelle 1)

Rezidivierende peptische Ulcera und damit verbundene Oberbauchbeschwerden waren das klinische Leitsymptom. Sie fehlten nur bei 2 Fällen (Fall 17 und Fall 19). Bei den restlichen 17 Patienten lagen die Ulcera in der Mehrzahl der Fälle, in Übereinstimmung mit der Literatur, an typischer Stelle im Bulbus duodeni, oder bei Status nach Magenteilresektion, im Anastomosenbereich. Nur 1 Patient (Fall 13) hatte ein Ulkus im Jejunum.

Eine Belegzellhyperplasie von über 1 mm, die, wie bereits beschrieben, eine Auswirkung der Hypergastrinämie ist, lag bei 16 Patienten vor.

Schwere Diarrhoen traten lediglich bei 2 Patienten auf (Fall 10 und Fall 19), Erbrechen sauren Magensaftes nur in einem Fall (Fall 4). Möglicherweise lagen diese Symptome aber auch bei anderen Patienten vor, ebenso wie eine Steatorrhoe; jedoch waren aus den Krankenunterlagen keine diesbezüglichen Angaben zu entnehmen.

Das klinische Vollbild entwickelte sich oft langsam und über Jahre. Einzelsymptome traten viele Jahre im voraus auf und verzögerten die Diagnosestellung. Die Zeitspanne zwischen dem Beginn der Erkrankung und der Diagnosestellung schwankte dementsprechend zwischen 1/2 Jahr (Fall 19) und 20 Jahren (Fall 9). Durchschnittlich waren es 6,5 Jahre. In diesem Zeitraum hatten die

Patienten im Durchschnitt bereits 1,8 Operationen hinter sich. Bei Fall 1 und Fall 5 waren es 5 Operationen, bei Fall 17, 18 und 19 war noch kein Eingriff erfolgt, was, wie aus Tabelle 1 ersichtlich, damit zusammenhing, daß die endgültige Diagnose sehr bald gestellt wurde und bei Fall 17 und 19 auch keine Ulcera vorlagen.

Fall 17, 18 und 19 werden im weiteren Verlauf ausführlich dargestellt, weil ihre Kasuistik Besonderheiten aufweist.

II 2 Magensekretionsanalysen (Tabelle 2)

Die Magensaftanalysen der 19, in der Chirurgischen Universitätsklinik in Erlangen untersuchten Patienten, fielen in einer, für das ZES typischen Weise aus (Tabelle 2). Bei 10 der Patienten wurden die Analysen nach Magenverkleinernden Operationen durchgeführt. Die Durchschnittswerte lagen bei ihnen:

Volumen Nüchternsekr.:	128 ml/h
" Stimulierte Sekr.:	274,3 ml/h
Basale Sekretion (BAO):	7,8 mVal/h
Max. Säuresekretion (MAO):	13,4 mVal/h
nach Pentagastrin	

Das Verhältnis BAO : MAO war bei 6 von 10 Patienten >60 %.

Bei 5 nicht voroperierten Patienten lagen die Durchschnittswerte:

Volumen Nü.S.:	385 ml/h
" Stim.S.:	745,75 ml/h
BAO	: 41,6 mVal/h
MAO	: 67,6 mVal/h

Bei 4 dieser 5 Patienten lag das Verhältnis BAO : MAO weit über 60 %.

So erfüllen sowohl die Ergebnisse der nicht voroperierten Patienten, wie die der voroperierten Patienten, die Kriterien, die Ellison und Wilson (14), Aoyagi und Summerskill (1), Ruppert und Mitarbeiter (56), sowie Winship und Ellison (73) für die Diagnose eines ZES aufgestellt haben.

Von 4 Patienten mit ZES lagen in den Krankenberichten keine Unterlagen einer Magensekretionsanalyse vor. Bei 2 Patienten (Fall 5 und 14) lagen Magensaftanalysen nach Magenteilresektion vor, die extrem niedrige BAO- und MAO-Werte aufweisen und einen BAO : MAO Quotienten von 0,12 und 0,16 haben. Dies könnte Folge eines Sammelfehlers bei sehr kleinem Magenrest sein.

II 3 Serum-Immunreaktives Gastrin (Tabelle 3)

II 3.1 Basales Serum-Immunreaktives Gastrin (IRG)

Die Sicherung der Diagnose erfolgte, wie schon erwähnt, im Durchschnitt 6,5 Jahre (im Einzelfall 0,5 bis 20 Jahre) nach Krankheitsbeginn.

In den meisten Fällen geschah dies durch den Nachweis eines erhöhten Serum-IRG-Spiegels. In Tabelle 3 sind die präoperativ und postoperativ gemessenen Werte zusammengestellt.

Der präoperative Durchschnittswert lag bei 495,14 pg/ml (Einzelwerte: 70 pg/ml bei Fall 14; 1000 pg/ml bei Fall 11) und somit annähernd um das 10-fache über der Norm von 50 pg/ml.

In 5 Fällen lagen keine präoperativen Serum-IRG-Werte vor.

Die postoperativen Werte normalisierten sich nur bei einem Patienten (Fall 19). Bei 11 Patienten zeigte sich nach der Operation keine Normalisierung der IRG-Werte. Der postoperative Durchschnittswert lag bei 298,3 pg/ml (Einzelwerte 75 pg/ml bei Fall 13 bis 800 pg/ml bei Fall 3).

Bei 8 Patienten lagen wiederum keine postoperativen Serum-IRG-Werte vor.

II 3.2 Stimulationstests

Bei 7 Patienten wurden präoperativ zusätzlich Stimulationstests durchgeführt: Durch eine Ca-Infusion in Fall 5, 6 und 9, woraus in allen 3 Fällen ein Anstieg

resultierte und zwar bei Fall 5 um 348 % und bei Fall 9 um 60 %. Bei Fall 6 ist aus den Unterlagen kein genaues Ergebnis in % ersichtlich.

Bei Fall 6, 14, 15 und 16 wurde eine intravenöse Injektion mit Sekretin durchgeführt.

Daraus resultierte ebenfalls ein Anstieg bei Fall 14 um 100 %, bei Fall 15 um 18 % und bei Fall 16 um 53 %. Bei Fall 6 steht wiederum in den Krankenunterlagen nur der Vermerk: positiv.

II 3.3 Weitere endokrinologische Befunde (Tabelle 3)

Von den 19 Patienten zeigten 5 Patienten Hinweise auf eine zusätzliche endokrine Aktivität. Bei Fall 3 bestand der dringende Verdacht auf einen Hyperparathyreodismus (Serum-Ca-Spiegel: 6,0 - 6,2 mVal/l) und Hyperglykämie. Ihm wurde eine operative Exploration der Nebenschilddrüsen vorgeschlagen. Bei Fall 8 und Fall 9 lag Diabetes mellitus vor. Bei Fall 15, der postoperativ verstarb, wurde bei der Autopsie ein Nebenschilddrüsenadenom, ein Hypophysenvorderlappenadenom und mehrere Adenome im Pankreas gefunden. Hier lag eindeutig eine polyendokrine Adenomatose vor. Bei Fall 18 bestand der Verdacht auf einen Hyperparathyreodismus (Ca-Wert: 6,0 mVal/l). Er war außerdem Diabetiker.

II 4 Morphologische Befunde (Tabelle 4)

Pankreastumoren fanden sich bei 8 von 19 Patienten, demnach bei annähernd 50 %.

Bei 3 Patienten (Fall 3, 9 und 17) war der Primärtumor im Pankreasschwanz, bei weiteren 3 Patienten (Fall 10, 13 und 18) im Pankreaskopf lokalisiert.

Bei 4 Patienten (Fall 2, 7, 15 und 19) lag ein Tumor im Duodenum vor, der aber bei Fall 7, der postoperativ verstarb, erst bei der Autopsie aufgefunden wurde. Während der Operation war bei ihm nur ein Pankreasfibrom entdeckt worden.

Bei 3 Patienten hatte der Primärtumor zum Zeitpunkt der Operation bereits metastasiert. Fall 3 hatte eine Metastase im Lungenmittellappen, Fall 10 im linken Leberlappen und Fall 13 in einem Lymphknoten.

In 4 Fällen (Fall 5, 6, 11 und 14) konnte trotz sorgfältiger Revision kein Hinweis auf ein Neoplasma entdeckt werden. Bei Fall 5 zeigte sich eine Inselzellhyperplasie.

Zu Fall 8 und 12 waren in den Unterlagen diesbezüglich keine Vermerke zu finden.

II 5 Therapien (Tabelle 4)

II 5.1 Konservative Therapie

Eine sicher wirksame konservative Therapie für das ZES gibt es nicht. Durch kontinuierliche Magensaftabsaugung und eine hochdosierte Behandlung mit Anticholinergika und Antiazida kann man eine vorübergehende Besserung erreichen (4). Als Medikament der Wahl wird diesbezüglich der moderne H_2 -Rezeptorenblocker Cimetidin (Tagamet[®]) eingesetzt. Dies kommt vor allem zum Tragen, wenn ZES-Patienten, die ja meist, wegen ihrer Maldigestion, in einem schlechten Allgemeinzustand sind, auf einen operativen Eingriff vorbereitet werden, mit dem Ziel, diesen Allgemeinzustand vorübergehend zu verbessern.

II 5. 2 Chirurgische Therapien

II 5.2.1 Totale Gastrektomie

Wie bereits erwähnt, hatten die Patienten an der Chirurgischen Uni-Klinik in Erlangen im Durchschnitt 1,8 Operationen (Einzelfälle 1 bis 5) hinter sich, bevor eine gesicherte Diagnose gestellt wurde. Meist handelte es sich um Billroth II Magenteilresektionen, oft verbunden mit einer trunkulären Vagotomie und , da das Ulkusleiden bei ZES-Patienten dadurch nicht sistiert, um Nachresektionen der Ulkusrezidive.

Für 15 von 19 Patienten mit gesichertem ZES, blieb als einzig erfolgversprechende Therapie die radi-kale Entfernung des Erfolgsorgans der Gastrinwirkung, die totale Gastrektomie, verbunden mit der Entfernung aller faßbaren Adenome (Tabelle 4). Bei Fall 7 und Fall 9 wurde gleichzeitig eine Pankreasschwanzresektion durchgeführt, bei Fall 10 der Primärtumor im Pankreaskopf exstirpiert und eine Lebermetastase entfernt, bei Fall 13 eine Tumorexstirpation im Pankreaskopf vorgenommen und eine Lymphknotenmetastase entfernt. Bei Fall 1,3 und 4 war die Tumorexstirpation in vorhergehenden Operationen durchgeführt worden. Bei Fall 2 wurde als Therapie eine Restresektion des Magens, bei gleichzeitiger Entfernung eines ZES-Tumors aus dem Duodenum, durchgeführt.

II 5.2.2 Alleinige Exstirpation des Primärtumors

Für 3 Patienten mit ZES konnte, auf Grund ihres Krankheitsbildes, auf die totale Gastrektomie verzichtet werden (Fall 17, 18 und 19).

Als Therapie wurde in diesen Fällen die alleinige Exstirpation eines, als solitär diagnostizierten ZES-Tumors durchgeführt, mit häufiger postoperativer Überwachung des Gastrinspiegels.

Fallbeschreibungen:

Fall 17:

Die heute 28-jährige Patientin Ja.Ro. geb. 21.10.50,

Archiv-Nr. 168981, wurde am 12.2.73 als Notfall in die Chir.Uni.-Klinik in Erlangen eingeliefert. Sie hatte sich beim Barrenturnen eine traumatische Pankreasruptur zugezogen. Als Therapie wurde eine Pankreasschwanzresektion und eine Milzexstirpation durchgeführt. Dabei wurde ein Inselzelladenom von 3 cm Durchmesser entdeckt und entfernt. Histologisch handelte es sich um einen endokrin gebauten, karzinoid-ähnlichen Tumor, ohne Anhalt für Malignität, demnach ein solitärer ZES-Tumor. Da er bis zu diesem Zeitpunkt symptomlos war, wurde der Magen bei der Patientin voll belassen. Der Gastrinspiegel wurde postoperativ überwacht; er lag 2 Jahre nach der Operation bei 127,5 pg/ml. Die Patientin ist bis heute völlig beschwerdefrei.

Fall 18:

Der Patient Fr.Kl. geb. am 1.10.41, Archiv-Nr.154921, litt seit längerer Zeit an rezidivierenden Ulcera duodeni (genauer Zeitraum unbekannt). Seine Magensekretionsanalysen:

BAO: 70,45 mVal/h

PAO: 87,6 mVal/h

BAO: PAO > 60 %

sowie sein Serum-IRG von 306-365 pg/ml führten zu der Diagnose eines ZES. Ein Serumcalciumwert von 6,0 mVal/l ließ den Verdacht auf das gleichzeitige Vorliegen eines Hyperparathyreodismus zu. Im Mai 1972 wurde bei der Operation zwischen Pankreaskopf und Pankreaskörper ein

pflaumengroßer, isolierter Tumor gefunden und exstirpiert. Daraufhin wurde eine subtotale Pankreasresektion durchgeführt, wobei ein Teil des Pankreaskopfes erhalten blieb. Außerdem wurde die Milz exstirpiert. Bei der histologischen Untersuchung erwies sich der Tumor als karzinoidähnliches, solitäres Adenom des Pankreas, ohne Hinweis auf Malignität, weswegen keine Gastrektomie durchgeführt wurde.

Postoperativ kam es zu einer schweren akuten Pankreatitis mit Übergang in Pankreasnekrose.

Postoperative Serungastrinwerte liegen nicht vor.

Der Patient ist, laut Schreiben seiner Frau, am 14.12.74 verstorben.

Fall 19:

Der Patient Ill.He. geb. 13.2.36, Archiv-Nr. 168434, litt seit einem halben Jahr an wechselnd häufigen Durchfällen. Bei der Gastroskopie zeigte sich eine Oesophagitis, eine haemorrhagisch erosive Gastritis, aber kein Anhalt für ein Ulcus.

Die Magensekretionswerte:

BAO: 35,9 mVal/h

PAO: 44,62 mVal/h

BAO : PAO = 80 %

und ein Serum-IRG-Wert von 500 pg/ml deuteten auf ein ZES hin.

Am 15.2.73 wurde dem Patienten aus der Duodenalvorderwand ein "fingerendgliedgroßer" Tumor exstirpiert. Die

histologische Untersuchung zeigte einen epithelialen, karzinoidähnlichen Tumor der Duodenalvorderwand. Der Magen wurde dem Patienten voll belassen. Bei der Nachuntersuchung war der Patient beschwerdefrei. Die Gastrinwerte lagen auch bei Ca-Stimulation im Normbereich.

II 6 Frühergebnisse

II 6.1 Frühergebnisse der ZES-Patienten ohne Gastrektomie

Wie schon aus der ausführlichen Fallbeschreibung hervorgeht, kam es nur bei einem Patienten (Fall 18) zu einer postoperativen Komplikation, in Form einer schweren akuten Pankreatitis mit Übergang in Pankreasnekrose.

Bei Fall 17 und 19 verlief die postoperative Phase völlig komplikationslos.

II 6.2 Frühergebnisse der Patienten nach totaler Gastrektomie

3 Patienten von 16 verstarben postoperativ an schweren Komplikationen. Folglich liegt eine Operationsletalität von 18,6 % vor.

In allen 3 Fällen kam es postoperativ aufgrund einer Anastomoseninsuffizienz zu schweren Komplikationen mit Todesfolge.

Fall 4 mußte nach der Magenrestresektion relaparotomiert werden, wobei sich eine Abknickung der abführenden Dünndarmschlinge zeigte. 7 Tage danach kam es zum Exitus wegen toxischem Herz- und Kreislaufversagen.

Bei Fall 7 trat aufgrund einer Anastomoseninsuffizienz eine schwere Oberbauchperitonitis auf, die zum Exitus wegen toxischem Leber- und Myokardversagen führte.

Fall 15 verstarb 12 Tage postoperativ, ebenfalls an toxischem Herz- und Kreislaufversagen, sowie an Leber- und Nierenversagen aufgrund eines subphrenischen Abszesses, als Folge einer Anastomoseninsuffizienz.

Bei 7 Patienten verlief die postoperative Phase völlig komplikationslos. Die restlichen 6 Patienten hatten verschiedene postoperative Beschwerden: Fall 2 eine Anämie wegen einer spritzenden Arterie; Fall 5 und 8 klagten über Refluxbeschwerden; Fall 9 litt an Singultus und Regurgitieren von Darminhalt. Bei Fall 11 kam es zu einem Bauchdeckenabszess, bei Fall 16 zu einem subkutanen Abszess, die aber beide therapeutisch beherrscht wurden.

II 7 Spätergebnisse (Tabelle 5)

II 7.1. Spätergebnisse der Patienten nach
 totaler Gastrektomie

Von den 13 Patienten, die die Operation gut überstanden haben, sind in der Zwischenzeit 2 verstorben: Fall 6 verstarb 5 Jahre nach der totalen Gastrektomie, seit dem ersten Auftreten der Erkrankung waren 6 Jahre vergangen; Fall 10 überlegte die Operation um 9 Jahre, bei einer Gesamterkrankungszeit von 12 Jahren.

Bei den 11 überlebenden Patienten liegt die Operation zwischen 7 Jahren (Fall 1 mit 19 Jahren Erkrankungszeit) und 1 Jahr (Fall 14 mit 18 Jahren Erkrankungszeit) zurück. Mit Hilfe eines Fragebogens wurden die Patienten nach ihrem heutigen Befinden befragt. Ein Patient (Fall 5) gibt sein Allgemeinbefinden mit "gut" an. Er leidet seit 13 Jahren an einem ZES und lebt seit 5 Jahren ohne Magen.

Fall 1, seit 19 Jahren erkrankt und vor 7 Jahren gastrektomiert, ist mit seinem Allgemeinbefinden "zufrieden". Beide haben keine Abdominalschmerzen mehr. Ebenso ist Fall 13 "zufrieden" (seit 3 Jahren erkrankt und vor 2 Jahren gastrektomiert), der "manchmal einen leichten Druck nach dem Essen verspürt". 2 Patienten: Fall 2 (20 Jahre erkrankt, vor 6 Jahren gastrektomiert) und Fall 3 (6 Jahre erkrankt, vor 3 Jahren gastrektomiert) fühlen sich "wechselnd gut und schlecht". Fall 2 klagt über Abdominalschmerzen nach dem Essen. Fall 8 (6 Jahre

erkrankt und vor 5 Jahren gastrektomiert), Fall 12 (vor 2 Jahren gastrektomiert, Dauer der Gesamterkrankung unbekannt) und Fall 14 (vor 1 Jahr gastrektomiert und seit 18 Jahren erkrankt) fühlen sich "ausgesprochen schlecht". Sie leiden an starken Abdominalschmerzen, die bei Fall 8 und 12 nach jedem Essen auftreten, bei Fall 14 "beim Husten und Niesen".

Über Gelenk- und Wirbelsäulenbeschwerden klagen alle angeschriebenen Patienten, außer Fall 5.

Keiner der Patienten ist mehr berufstätig und keiner betreibt eine Sportart. Nur Fall 10 war, laut Bericht seiner Eltern, bis zu seinem Tode Student und konnte auch nach der totalen Gastrektomie noch skilaufen und tanzen.

Es werden von den Patienten zwischen 2-3 (Fall 14) und 10 Mahlzeiten (Fall 2) täglich eingenommen.

Als für sie unverträgliche Speisen werden Milch- und Süßspeisen (Fall 1 und 2) und Fleisch und Fett (Fall 12) angegeben. Für Fall 8 ist "normales Essen unverträglich". Die ZES-Patienten nehmen zum Teil Medikamente für Herz- und Kreislauf, Magen und Darm, sowie Vitamin- und Eisenpräparate ein. Keiner unserer Patienten wird mit einem Zytostatikum behandelt.

Bei den männlichen Patienten liegt bei einer mittleren Körpergröße von 170,6 cm, ein mittleres Körpergewicht von 58,8 kg vor.

Die einzige weibliche Patientin wiegt 44 kg, bei 152 cm Körpergröße.

Demnach liegt bei allen Patienten ein reduzierter Allgemeinzustand vor.

II 7.2 Spätergebnisse der Patienten ohne totale Gastrektomie

Die beiden überlebenden Patienten, bei denen auf die totale Gastrektomie verzichtet wurde, sind auch heute noch symptomlos und völlig beschwerdefrei.

III===== Diskussion

III 1 Klinische Verlaufsform und Pathologische
 Anatomie

Die 19 in dieser Arbeit dargestellten Patienten sind Beispiele für die Vielfältigkeit dieses Krankheitsbildes. Das Alter der Patienten lag bei Beginn der Erkrankung zwischen 21 und 69 Jahren. Die Geschlechtsverteilung betrug 16 Männer und 3 Frauen. Dies deckt sich nicht mit der Literatur. Wilson gibt einen männlichen Anteil von 60 % an (14). In Erlangen waren es 84 %. In allen Fällen lag eine Magenhypersekretion vor, entsprechend den Kriterien der Literatur (1; 14; 56; 73), in 17 von 19 Fällen eine rezidivierende Ulkuskrankheit, in 10 Fällen trotz erfolgter Magenteilresektion.

Der Serumgastrinspiegel war bei allen Patienten deutlich erhöht.

Lokalisiert waren die Gastrinome in 8 Fällen im Pankreas, in 4 Fällen im Duodenum entsprechend (14; 21; 46; 47; 64; 69; 70).

Bei 26 % unserer untersuchten Patienten lag ein pluriglanduläres Syndrom vor, was sich mit den Hinweisen in der Literatur deckt. Ellison und Wilson weisen auf einen Anteil von 10 - 40 % hin (14), Wermer auf einen Anteil von 25 % (71).

III 2 Sicherung der Diagnose

In jedem Fall von Ulkuserkrankung, der mit Diarrhoen einhergeht und auch nach operativen Maßnahmen, wie Magenresektion und Vagotomie, rezidiert, muß an ein ZES gedacht werden (5). Der Verdacht wird erhärtet durch erhöhte Basalsekretion während der Magensaftanalyse:

BAO $\gt$ 15 mVal/h bei nicht voroperierten Patienten und bei magenteilresizierten Patienten BAO $\gt$ 5 mVal/h. Charakteristisch ist auch, daß sich der BAO-Wert durch Histamin oder Betazol kaum stimulieren läßt, d.h. BAO : MAO $\gt$ 60 %. Diese Kriterien (1; 56; 73) wurden in nahezu allen Fällen erfüllt.

Trotzdem können auch 10 % der Patienten mit herkömmlicher Ulkusdiathese eine derartige Säuresekretion aufweisen (35).

Der gesicherte Beweis für ein ZES ist allein der radioimmunologische Nachweis stark erhöhter Nüchternserumgastrinwerte (5). Sie fanden sich bei 14 unserer Patienten.

Sind diese Werte nur mäßig erhöht, oder liegen sie im Grenzbereich (50 pg/ml), so können Provokationstests durchgeführt werden (Fall 5,6,9,14,15,16). Geeignet ist hierfür der Calciuminfusionstest (50), der zu einem exzessiven Gastrinanstieg und starker Säuresekretion bei einem ZES-Kranken führt. Weniger aufwendig durchzuführen ist ein Provokationstest mit Sekretin (34; 66) oder Glukagon (38; 77), der bei einem vorliegenden ZES einen paradoxen Anstieg des Serumgastrins

bewirkt, wohingegen bei Gesunden der Gastrinspiegel durch die Hormone sinkt oder unbeeinflusst bleibt (34; 38). Dieser Mechanismus ist bis heute wissenschaftlich noch nicht geklärt.

III 3 Therapien des ZES

III 3.1 Medikamentöse Therapie des ZES

Eine medikamentöse Therapie des ZES kann aufgrund der pathogenetischen Mechanismen dieser Erkrankung immer nur eine Linderung oder eine vorübergehende Besserung erzielen, nicht aber eine Heilung (5). H_2 -Rezeptoren-Blocker werden mit Erfolg eingesetzt, um den oft sehr schlechten Allgemeinzustand der Patienten zu verbessern und damit das Operationsrisiko zu senken, oder als Alternative für Patienten, die sich aufgrund ihres Alters, oder Gesundheitszustandes, einer Operation nicht unterziehen können, oder wollen.

Zuerst wurde der Stoff Metiamid eingesetzt, der aber in manchen Fällen bei den behandelten Patienten eine Neutropenie verursachte (8; 53; 58). Um dieses Risiko auszuschalten, wurde eine Molekülgruppe ausgetauscht und so Cimetidin, der neue H_2 -Rezeptoren-Blocker synthetisiert (48).

ZES-Patienten mit bereits fortgeschrittener Metastasierung, kann mit einer zytostatischen Therapie geholfen

werden. Über Streptozotocin liegen in der Literatur inzwischen Berichte vor, über eine erfolgreiche Anwendung dieses Medikamentes. In mehreren Fällen wurde dadurch eine Tumorregression, besonders bei Lebertumoren, eine Verbesserung des Allgemeinzustandes und eine deutliche Verminderung des Serumgastrinspiegels erzielt (29; 55; 60).

Von den ZES-Patienten, die in der Chir.Uni-Klinik in Erlangen operiert wurden, wird z.Zt. keiner mit einem Zytostatikum behandelt.

III 3.2 Chirurgische Therapien

III 3.2.1 Totale Gastrektomie

Ist die Diagnose eines ZES eindeutig gesichert, wird in einem Großteil der Literatur, die totale Gastrektomie, d.h. die Entfernung des Erfolgsorgans für Gastrin, als Therapie der Wahl angesehen (2; 4; 5; 14; 31; 32; 33; 36; 37; 40; 48; 53; 75; 76).

Sie wurde in der Chir.Uni.-Klinik in Erlangen in 16 von 19 Fällen durchgeführt. Obwohl bei 4 Patienten kein Hinweis auf ein Neoplasma vorlag, war dieses Vorgehen aufgrund des bisherigen Krankheitsverlaufes gerechtfertigt (33).

Die Tatsache jedoch, daß diese Operation in keinem dieser 16 Fälle zu einer Normalisierung des Serum-IRG-Wertes führte, deckt sich mit den Angaben hierüber in der Literatur.

Ellison und Wilson weisen in ihrer Sammelstatistik (14) darauf hin, daß 61 % der Gastrinome metastasieren. Da jedoch damals noch keine Serum-IRG-Bestimmungen möglich waren, wird dieser Prozentsatz in neueren Berichten wesentlich höher angesetzt. Die Mehrzahl aller gastrinbildenden Tumoren erweisen sich heute als maligne (5).

Nach einhelliger Meinung der Literatur darf unter keinen Umständen eine Teilmagenresektion oder totale Pankreatektomie wegen eines ZES durchgeführt werden (4; 31; 36; 39). Die Komplikationen und schlechten Ergebnisse der subtotalen Magenresektion sind aus der 1974 erschienenen Studie von Fox, Wilson und Mitarbeitern ersichtlich (16). Diese Arbeit vergleicht die Ergebnisse chirurgischer Interventionen am Magen wegen metastasierendem ZES. Die sprunghafte Zunahme der Letalität bei Magenteilresektionen verursacht größtenteils das Rezidivgeschwür. Diese Komplikation allein kann unter Umständen in Tagen zum Tode führen (16). Die besseren Ergebnisse des größeren Eingriffs werden durch diese Studie ersichtlich (31).

Die Mortalität liegt, nach ihrer Untersuchung, bei der totalen Gastrektomie bei 36 % : 11 % postoperativ, 15 % aufgrund der Tumoren und 10 % aufgrund anderer Ursachen (31).

In Erlangen liegt die Gesamtmortalität bei 36,25 %, davon 18,86 % postoperativ. 25 % unserer Patienten leben 5 Jahre und länger. Fox (16) berichtet von einer Verbesserung der 5-Jahresheilung von 27 % auf 55 % nach erfolgter Gastrektomie.

Da bei einem Drittel unserer überlebenden Patienten die totale Gastrektomie noch keine 5 Jahre zurückliegt, kann diese Verbesserung der 5-Jahresheilung noch nicht diskutiert werden. Nach der Fragebogenauswertung, ist das heutige Allgemeinbefinden unserer Patienten sehr unterschiedlich und kann in keinen Zusammenhang zur Dauer der Gesamterkrankung oder dem Zeitraum, der seit der totalen Gastrektomie verstrichen ist, gesetzt werden. Der heutige Krankheitszustand ist vom Ausmaß der Metastasierung abhängig. Die von Friesen (17) vertretene Meinung, auf die in der Literatur immer wieder hingewiesen wird, wonach Metastasen eines Gastrinoms sich nach totaler Gastrektomie zurückbilden sollen, ist umstritten (33; 67; 77). Es darf daraus nicht abgeleitet werden, daß man nach vollzogener Gastrektomie auf die bewährten Regeln der radikalen Tumorchirurgie verzichten kann (5).

III 3.2.2 Alleinige Exstirpation des Primärtumors

Bei 3 unserer Patienten (Fall 17, 18 und 19) wurde wie ausführlich berichtet, aufgrund des bisherigen Krankheitsverlaufes, auf die totale Gastrektomie verzichtet und nur ein, als solitär diagnostizierter ZES-Tumor entfernt. Bei Fall 19 führte dies zu einer postoperativen Normalisierung des Serumgastrinspiegels, was als Beweis gelten kann, daß kein maligner Tumor

vorlag. Bei Fall 17 war zwar der postoperative Serumgastrinspiegel erhöht (125 pg/ml), jedoch ist die Patientin, wie schon vor der Operation, völlig beschwerdefrei und symptomlos.

Fall 18 ist leider inzwischen verstorben.

Das Ergebnis in den Fällen 17 und 19 rechtfertigt das Vorgehen, auf die totale Gastrektomie zu verzichten. Dergleichen Meinung sind auch Isenberg, Walsh und Mitarbeiter in ihrer 1973 erschienenen Abhandlung über das ZES (33). Sie schreiben:

"One possible exception to this rule would be the patient with ZES, in whome gastric secretion ceases at surgery after removal of a single isolated pancreatic or duodenal tumor," und verweist noch auf 3 weitere Autoren, die derselben Meinung sind (9; 52; 59).

Einer dieser Autoren, Clark (9), beschreibt die völlige Heilung eines ZES-Patienten durch alleinige Exstirpation eines β -zellfreien Tumors, der solitär vorlag. Ebenso berichtet Lauste im März 1975 (43) von einem Fall, der 14 Jahre nach der Entfernung von 2 Tumoren aus dem Pankreaskopf, ohne Gastrektomie symptomlos ist und dem es gut geht.

Über einen weiteren Fall berichtet Gottlieb 1975 (23). Die alleinige Entfernung eines einzelnen Tumors war erfolgreich. Der Patient ist seit 7 Jahren symptomlos. Er kommentiert: ".... It seems reasonable, however, to remove a single, benign gastrinoma, whether sited in

the pancreas or duodenum, without gastrectomy, as in our case. Carefully follow up with repeated serum gastrin estimations and gastric secretion tests should determine whether gastrectomy will be necessary later."

1975 erscheint ein Artikel von Thompson, Reeder und Mitarbeitern (67), in dem diese Autoren ebenso der Auffassung sind, daß es Ausnahmen von der strengen Regel gibt, bei einem diagnostizierten ZES-Tumor immer die totale Gastrektomie durchzuführen: "The only possible exception of the rule, of always performing a total gastrectomy are in asymptomatic patients with easily excisable tumors or patients with tumors of the duodenum, that are easily excisable, providing that in both instances after excision of the tumor the output of gastric acid, as measured at operation, ist immediately halted."

Lämmli und Mitarbeiter meinen in ihrem 1976 erschienen Artikel (40): "...Bei asymptomatischen und symptomarmen Fällen ist eine abwartende klinische Beobachtung vertretbar."

Es gibt aber auch die konträre Meinung, wo von der ausschließlichen Entfernung "scheinbar solitärer gastrinbildender Tumoren" (4) abgeraten wird, "weil 4 von 5 dieser Kranken in Wahrheit multiple autonome Gastrinbildungsstätten haben (33), die sich zumeist dem Nachweis entziehen" (4).

Dieser Meinung ist auch R. Arnold in seinem 1974 erschienenen Artikel über das ZES (5): Er schreibt, daß sich in keinem ihrer Fälle die Serumgastrinspiegel normalisier-

ten, trotz Entfernung aller faßbaren Tumoren und trotz sorgfältigster, ausgedehnter Suche nach weiterem Tumorgewebe. "...Wir möchten daher der Ansicht widersprechen, daß im Falle eines isolierten Pankreas- oder Duodenaltumors die Exstirpation dieses Tumors ausreicht". Anschließend zitiert der Autor weitere Autoren, die dieser Meinung sind (9; 46; 52; 59).

III 4

Zusammenfassung der Diskussion

Es sollte an keinem Patienten mit einer schweren Ulkuserkrankung eine Magenoperation vorgenommen werden, ohne vorherige Serum-Gastrin-Bestimmung.

Ist die Diagnose eines ZES gesichert, sind zwei operative Vorgehen berechtigt:

1. Entfernung eines isolierten Pankreas- oder Duodenaltumors, ohne Eingriff am Magen.
2. Die totale Gastrektomie, verbunden mit der Entfernung aller faßbaren Adenome.

Zu 1: Wird bei der Operation ein offensichtlich solitärer Tumor gefunden, und es liegt kein Anhalt für Lymphknoten- oder Lebermetastasen vor, sollte dieser solitäre Tumor, unter gleichzeitiger Überwachung der Magensekretion, entfernt werden. Fallen die Magensekretionswerte, sollte auf die totale Gastrektomie vorerst verzichtet werden. Postoperativ gewährleisten routinemäßig durchführbare Serum-Gastrin-Bestimmungen eine sichere Überwachung des Patienten und liefern Bestätigung oder Gegenbeweis, daß ein benigner, solitärer Tumor vorlag. Diese abwartende Haltung ist bei asymptomatischen oder symptomarmen Fällen vertretbar (40).

Zu 2: Bei den meisten ZES-Patienten liegt jedoch eine maligne Erkrankung vor. Für diese Fälle ist

die totale Gastrektomie die Therapie der Wahl, verbunden mit der Entfernung aller faßbaren Adenome. Sie befreit die ZES-Patienten von ihrem Ulkusleiden und den damit verbundenen Komplikationen und bewirkt in vielen Fällen eine Erhöhung der Lebenserwartung. Bei fortgeschrittener Metastasierung kann dem Patienten durch eine zytostatische Therapie geholfen werden.

IV ===== Zusammenfassung

Anhand von 19 Fällen aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Erlangen wird über klinische Symptomatologie, diagnostische Maßnahmen und chirurgische Therapien, einschließlich deren Früh- und Spätergebnisse, berichtet.

Der Verdacht auf ein ZES wurde durch therapieresistente Ulcera, durch Ulkusrezidive nach Magenoperationen, sowie durch eine hohe basale Säuresekretion geweckt. Das entscheidende Diagnostikum war die Serumgastrinbestimmung.

In 16 Fällen war die totale Gastrektomie, verbunden mit der Entfernung aller faßbaren Adenome, die einzig erfolgversprechende Therapie.

In 3 Fällen wurde darauf verzichtet und nach alleiniger Exstirpation des Primärtumors eine abwartende Haltung eingenommen.

Fall	Resektionsmagen	Volumen (ml/h) nuchtern	Magen		Sekretionsanalysen		Basale Säuresekr. (mval/h)	Maximale Säuresekr. (mval/h)	BAO/MAO
			u.	u.	u.	u.			
I	-	u.							
2	+	59	189	2,7		0,46		0,32	
3	-	152	422	23,2		37,4		0,63	
4	+	305	622	11,83		15,7		0,75	
5	+	48	214	0,87		7,34		0,12	
6	-	u.	u.	u.		u.		0,6	
7	+	93	131	2,11		3,4		0,62	
8	+	219	400	20,45		39,06		0,52	
9	+	u.	u.	u.		13,8		u.	
10	-	500	1400	54,5		147,3		0,37	
11	+	u.	u.	17,28		24,66		0,7	
12	-	u.	u.	u.		u.		u.	
13	+	u.	u.	10,82		12,0		0,9	
14	+	47	90	0,6		3,66		0,16	
15	+	u.	u.	3,58		5,74		0,62	
16	-	317	222	23,93		21,16		1,13	
17	-	u.	u.	u.		u.		u.	
18	-	571	939	70,45		87,6		0,80	
19	-	u.	u.	35,9		44,62		0,80	
		Σ 385 / 128,5 (+)	Σ 745,75 / 274,3 (+)	Σ 441,6 / 7,8 (+)		Σ 67,6 / 13,4 (+)		Σ 0,87 / 0,52	

u. = unbekannt

Tabelle 3
Endokrinologische Befunde

Fall	Serum-IRG präop. (pg/ml)	Ca (Steig.) stimuliert Sekretin	Serum-IRG postop. (pg/ml)	Ca (Steig.) stimuliert Sekretin	zusätzliche endokrinologische Befunde
1	u.		245		-
2	u.		u.		-
3	750		800		Hyperparathyreoidismus, Hypoglykämie
4	u.		u.		-
5	296	348%	265		-
6	600	positiv	450/325		-
7	375		u.		-
8	295		208		lat. Diabetes mellitus
9	760	60%	u.		-
10	u.		700		Diabetes mellitus
11	1000		335		-
12	140		u.		-
13	1000		45,9-75,0		-
14	70	100%	u.		-
15	388	18%	u.		Nebenschilddrüsenadenom Hypophysenvorderlappenadenom
16	393	53%	u.		-
17	u.		127,5		-
18	365		u.		Diabetes, Verdacht auf Hyperparathyreoidismus
19	<u>500</u> Ø 495,14		<u>normal</u> Ø 298,3	normal	-

T.G. = Totale Gastrektomie

E.P.T. = Exstirpation des Primärtumors

u. = unbekannt

Fall	Tabelle 4				Überlebensdauer seit der Op. (Jahre)
	Lokalisation des Primärtumors	Metastasen	Therapie	postoperat. Komplikationen	
I	Pankreas	-	T.G.	-	7
2	Duodenum	-	T.G. + E.P.T.	Anämie wegen spritzender Arterie	6 ~
3	Pankreasschwanz	Lungenmittel- lappen	T.G. + Entf. der Metast.	-	3
4	Pankreas	-	T.G.	Duodenalstumpfinsuffi- zienz	4 p.Op.
5	kein Anhalt- Inselzellsypl.	-	T.G.	Refluxbeschwerden	5
6	kein Neoplasma	-	T.G.	-	5 (2.6.78)
7	Duodenum	-	T.G. + Pa.-schw.- Resektion	Anastom.-insuffizienz Oberbauchperitonitis	4 p.Op. -
8	u.	-	T.G.	Refluxoesophagitis	5
9	Pankreasschwanz	-	T.G. + Pa.-schw.- Resektion	Singultus, Regurgitieren von Darminhalten	u.
10	Pankreaskopf	li. Leber- lappen	T.G. + E.P.T. + Entf. d. Metast.	-	9 (21.2.75)
11	kein Anhalt	-	T.G.	Bauchdeckenabszess	3
12	u.	-	T.G.	-	2
13	Pankreaskopf	Lymphknoten	T.G. + E.P.T. + Entf. d. Metast.	-	2
14	u.	-	T.G.	-	1
15	Duodenum	-	T.G.	Anastom.-insuffizienz subphren. Abszess	4 p.Op.
16	kein Anhalt	-	T.G.	subkutaner Abszess	u.
17	Pankreasschwanz	-	E.P.T.	-	5
18	Pankreaskopf	-	E.P.T.	akute Pankreatitis Übergang in Nekrose	2 (21.74)
19	Duodenum	-	E.P.T.	-	5

Tabelle 5
Spätergebnisse nach Totaler Gastrektomie

Fall	Jahre seit Beginn d. Erkr.	Gewicht (kg)	Körper- größe	Abdominal- schmerz	Gelenk- u. Wirbel- schmerzen	Allgemein- befinden	Medikamente	Berufs- tätigkeit	Sport	Zahl d. Unver- trägl. Speis- en
1	19	49	I68	-	+	zufrieden	-	-	-	3-4 Milch u. Supp. "
2	20	44	I52	+	+	wechselnd gut u. schlecht	Magen, Darm u. Kreisl.	-	-	10
3	6	53	I75	-	+	"	-	-	-	5 u.
4	± p.O.									
5	I3	56	I68	-	-	gut	-	-	-	4
6	± 2.6.78									
7	± p.O.									
8	6	63	I66	+	+	schlecht	f. Herz u. Kreisl. Psychopharmak.	-	-	7-8 normales Essen
9	unbekannt									
10	± 1.2.75	62	I78	-	+	Schwäche- gefühl	Magen, Darm u. Funktionsst.	Stud.	Ski	5-6
11	unbekannt									
12	u.	55	I71,5	+	+	schlecht	f. Magen, Darm u. Herz, Vit.	-	-	3-4 Fleisch u. Fett
13	3	65	I63	+	+	zufrieden	Eisenpräp.	-	-	3-4
14	I8	67,5	I76	+	+	schlecht	f. Magen, Darm	-	-	2-3
15	± p.O.									
16	unbekannt									

V Literaturverzeichnis

- 1 Aoyagi T., W.H.J.Summerskill: Gastric secretion with ulcerogenic islet cell tumour. Importance of basal acid output. Arch.intern.Med. 117 (1966) 667-672
- 2 Arendt R.: Der Einfluß einer akuten Hyperkalzämie auf die Magensekretion beim Ulcus duodeni, Ulcus pepticum jejuni und ZES. Z.Gesamte.Inn.Med. 30 (1975) 349-353
- 3 Arendt R., Rohde: Pharmakologische Sensibilisierung des Bioassay zum Nachweis des ZES. Dtsch. Zschr.Verdaunungskrankheiten 33 (1973) 205-211
- 4 Arendt R.: Das Zollinger-Ellison-Syndrom. Z.Gesamte Inn.Med.30 (1975) 749-752
- 5 Arnold R., Fuchs K., Peiper, Creutzfeldt: Zur Morphologie, Klinik, Diagnostik und Therapie des ZES. Dtsch.med.Wschr. 99 (1974) 607-616
- 6 Bay V., Matthaes P.,: Endokrines Pankreas; in Baumgartl, Kremer, Schreiber, Chirurgie Bd II/1 607-613
- 7 Becker H.D., Reeder D.D., J.C. Thompson: Effect of Glucagon on circulating gastrin. Gastroenterology 65 (1973) 28-35

- 8 Blair E.L., Grund E.R., Miller I.T. et al:
Metiamide in the ZES.
Am.J.Dig.Dis. 20 (1975) 1123-1130
- 9 Clark A.M., Glen A.I.M., Illingworth C.:
ZES treated without gastric surgery.
Lancet 1 (1964) 1360-1363
- 10 Craven D.E., Goodmann A.D., Carter J.H.:
Familial endocrine adenomatosis:
Multiple endocrine neoplasia Type II.
Arch.Intern.Med. 63 (1972) 567-569
- 11 Creutzfeldt W., Arnold R., Creutzfeld C.,
Denticke U., Frerichs H., Track N.S.:
Biochemical and morphological investigations
of 30 human insulinomas.
Diabetologica 9 (1973) 217-231
- 12 Creutzfeldt W., Arnold R., Creutzfeldt C.,
Feurle G., Ketterer H.: Gastrin and G-cells
in the antral mucosa of patients with pernicious
anaemia, acromegaly and hyperparathyroidism
in a
Zollinger - Ellison tumour of the pancreas.
Europ.J.clin.Invest.1 (1971) 461-479
- 13 Creutzfeldt W., Arnold R., Creutzfeldt C., Frerichs H., Track N.S.: Morphological and biochemical investigations in human insulinomas and gastrinomas. VIII th Congress of the international

Diabetes Federation Brussels, July 1973. Panel
"New data on islet cell tumours"
(Excerpta Medica: Amsterdam)

- 14 Ellison E.H., Wilson S.D.: The Zollinger-Ellison-Syndrome: reappraisal and evaluation of 260 registered cases. Ann.Surg.160 (1964) 512-530
- 15 Emmrichs J., Frerichs H.: Klinische und angiographische Befunde bei Inselzelladenomen, Fortschr.Geb.Roentgenstr.Nuklearmed. 110 (1969) 358-365
- 16 Fox P.S., James W., Hofman M. et al:
The influence of total gastrectomy on survival in malignant ZES-tumor.
Ann.Surg. 180 (1974) 558-566
- 17 Friesen S.R.; Effect of total gastrectomy on the Zollinger-Ellison tumor: observations by second look procedures.
Surgery 62 (1967) 609-613
- 18 Fritsch W.P., Hausamen T.C.H.: Zur Differentialdiagnose der Hypergastrinämie beim peptischen Ulkus.
Dtsch.Med.Wschr. 99 (1974) 1412-1414
- 19 Gaisford W.D.: Retrograde duodenal stumpf biopsy for retained antrum in recurrent ulcer disease postgastrectomy an B II anastomosis. Gastroenterology 66 (1974) 812.

- 20 Go V.L.M., Poley J.R., Hofman A. et al:
Disturbances in fat digestion induced by acidic
jejunal ph due to gastric hypersecretion in man.
Gastroenterology 58 (1970) 638-646
- 21 Goodman J.M.: Duodenal submucosal islet cell
adenoma and chronic gastroduodenitis. Amer.J.
Surg.108 (1964) 726-729
- 22 Goodrick W.J.M., Dockery M.B.:
ZES, associated gastric tumor showing islet
cell features.
Minu.Med.46 (1963) 634-639
- 23 Gottlieb B.:
ZES, seven years after excision of pancreatic
tumour containing gastrin.
Proc.R.Soc.Med. 68 (1975) 809.
- 24 Gregory R.A., Grossman M., Tracy H.J., Bentley H.P.:
Nature of the gastric secretagogue in the Z.E.-tu-
mours.
Lancet II (1967) 543-544
- 25 Gregory R.A., Tracy H., Agarwal K.L.:
Aminoacid constitutions of two gastrins isolated
from Z.E.-tumor tissue.
Gut 10 (1969) 603-608

- 26 Mc Guigan J.E.:
Immunochemical studies with synthetic human
gastrin.
Castroenterology 54 (1968) 1005-1011
- 27 Mc Guigan J.E., Trudeau W.L.:
Immunochemical measurement of elevated levels
of gastrin in the serum of patients with pan-
creatic tumors of the Zollinger-Ellison variety.
New Engl. J.Med. 278 (1968) 1308-1313
- 28 Mc Guigan J.E., Trudeau W.L.:
Studies with antibodies to gastrin. Radio-
immunassay in human serum and physiological
studies.
Gastroenterology 58 (1970) 139-150
- 29 Hayes J.R., O'Connel T. et al:
Successful treatment of a malignant gastrinoma
with streptozotocin.
Gut 17 (1976) 285-288
- 30 Hansky J., Cain M.D.: Radioimmunoassay of gastrin
in human serum.
Lancet 2 (1969) 1388-1390
- 31 Hardy J.D., Philipp D., Doolittle M.D.:
ZES - Special considerations.
Ann. Surg. 185 (1977) 661-669

- 32 Hughes W.S., Hughes J.B., Ritzmanns E.:
Therapy with gastrin antibody in the ZES.
Dig.Dis 21 (1976) 201-204
- 33 Isenberg J.I., John H., Walsh M.D., Morton I.
Grossmann M.D.:
Zollinger-Ellison-Syndrome.
Gastroenterology 65 (1973) 140-165
- 34 Isenberg J.I., Walsh J.H., Passaro E. jr.:
Unusual effect of secretin on serum gastrin,
serum calcium and gastric acid secretion in a
patient with suspected ZES. Gastroenterology 62
(1972) 626-631
- 35 Kaye M.D., Rhodes R., Beck P.:
Gastric secretion in duodenal ulcer, with parti-
cular reference to the diagnosis of ZES.
Gastroenterology 58 (1970) 476-481
- 36 Kleybrink H., Fritsch W.P. u.Mitarbeiter:
Zur Diagnostik des ZES.
Med.Welt 27/7 (1976) 327-329
- 37 Klempa I.:
Gastrin in der Chirurgie.
Z.Gastroenterol. 14 (1976) 99-104
- 38 Korman M.C., Soveny C., Hansky J.:
The effect of glucagon on serum gastrin II. Studies
in pernicious anaemia and the ZES.
Gut 14 (1973) 459-461

- 39 Korman M.G., Soveny C., Hansky J.:
Serum gastrin in duodenal ulcer.
Part I. Basal levels and effect of food
and atropine.
Gut 12 (1971) 899-902
- 40 Lämmli J., Amman R. und Mitarbeiter:
Das klinische Spektrum des ZES. Typisches
und Atypisches anhand von 6 Fällen.
Schweiz.med.W.schr. 106 (1976) 1745-1747
- 41 Lamers C.B.H., van Tongeren J.H.M.:
Comparative study of the value of calcium,
secretin, and meal stimulated increase in
serum gastrin to the diagnosis of the ZES.
Gut 18 (1977) 128-134
- 42 Larson L.J., Ijunberg O., Sundler F.,
Hakanson R., Svensson S.O., Rehfeld I.,
Stadil F., Holst I.: Antropyloric gastri-
noma associated with pancreatic nesidio-
blastosis and proliferation of islets.
Virchows Arch.A. 360 (1973) 305.
- 43 Lauste L.W.: Zollinger-Ellison-Syndrom.
Proc.R.Soc.Med. 68 (1975) 511.
- 44 Mansbach C.M., Wilkins R.M., Dobbin W.O.:
Intestinal mucosal function and structure
in the steatorrhoe of the ZES.
Arch.intern.Med. (1968) 487-498

- 45 Moore F.T., Murat J.E., Endahl G.L., et al:
Diagnosis of ulcerogenic tumor of the pancreas
by bioassay.
Am.J.Surg. 113 (1967) 735-737
- 46 Oberhelman H.A.: Excisional therapy of ulcerogenic tumors of the duodenum.
Arch.Surg. 104 (1972) 447-452
- 47 Oberhelman H.A., Nelson T.S.: Surgical considerations of the management of ulcerogenic tumours of the pancreas and duodenum.
Amer.J.Surg. 108 (1964) 132-141
- 48 Orchard J.L., Wayne W., Peternel:
Cimetidine therapy in the ZES.
Jama 237 (1977) 2221.
- 49 Otto P., Lucke C., Mitzkat H.J.:
Sonographische Darstellung eines Inselzelladenoms.
Dtsch.med.Wschr. 99 (1974) 2344-2347
- 50 Passaro jr.E., Basso N., Walsh J.H.:
Calcium challenge in the ZES.
Surgery 72 (1972) 60-67
- 51 Polak J.M., Stagg B., Pearse A.G.E.:
Two types of ZES: immunofluorescent, cytochemical and ultrastructural studies of the antral and pancreatic gastric cells in different clinical states.
Gut 13 (1972) 501-512

- 52 Rawson A.B., England M.T., Gillam G.G. et al:
ZES with diarrhea and malabsorption:
observations on a patient before and after
pancreatic islet cell tumour removal without
resort to gastric surgery.
Lancet 2 (1960) 131-134
- 53 Richardson C.T., Walsh J.H.:
The value of a histamine H_2 -Receptor Antagonist
in the management of patients with the ZES.
N.Engl.J.Med. 294 (1976) 133-135
- 54 Royston C.M.S., Brew D.S.J., Garnham J.R.,
Stagg B.H., Polak:
The ZES due to an infiltrating tumour of the
stomach.
Gut 13 (1972) 638-642
- 55 Ruffner B.W.,:
Chemotherapy für malignant ZES-tumours. Successful
treatment with streptozotocin and fluorouracil.
Arch.Intern.Med. 136 (1976) 1032-1034
- 56 Ruppert R.D., Greenberger N.J., Bermann F.M.,
Mc Cullough F.M.:
Gastric secretion in ulcerogenic tumors of the
pancreas.
Ann.intern.Med. 67 (1967) 808-815

- 57 Shimoda S.S., Saunders D.R., Rubin C.E.:
The ZES with steatorrhoea. II The mechanisms of
fat and vitamin B₁₂ malabsorption.
Gastroenterology 55 (1968) 705-723
- 58 Smith E.R., Jennifer E et al:
Value of metiamide in the preoperative management of the ZES.
Med.J.Aust. 1 (1976) 1000-1001
- 59 Smith R.:
Basic science and pancreatic surgery. A study
in anatomy, physiology and pathology.
Trans.Med.Soc.Lond.84 (1968) 110-147
- 60 Stadil F., Stage George, Rehfeld J.F. et al:
Treatment of ZES with Streptozotocin.
N.Engl.J.Med.296 (1976) 1440-1442
- 61 Stadil F., Rehfeld E.H., Thaysen:
Variations in the concentrations of serum gastrin
in the ZES. in: Thaysen E.H. (ed.) Gastrointestinal
hormones and other subjects. Vth Scandinavian conference of
Gastroenterology, Aalborg (Denmark) 1971
(Munksgaard: Copenhagen 1971), 125 ff.
- 62 Straus E., Yalow R.S.: Differential diagnosis of
hypergastrinaemia.
Gastroenterology 66 (1974) 867.

- 63 Summerskill W.H.J.: Malabsorption and jejunal ulceration due to gastric hypersecretion with pancreatic islet cell hyperplasia.
Lancet I (1959) 120-123
- 64 Thompson J.C., Hirose E.M., Lemmi C.A.E., Davidson W.D.:
ZES in a patient with multiple carcinoid islet cell tumours of the duodenum. Effect of tumour extract on isolated gastric mucosa.
Amer.J.Surg. 115 (1968) 177-184
- 65 Thompson J.C., Reeder D.D., Bunchmann H.H.:
Clinical role of serum gastrin measurements in the ZES.
Amer.J.Surg. 124 (1972) 250-260
- 66 Thompson J.C., Reeder D.D., Bunchman H.H., Becker H.D., Brandt E.N. jr.:
Effect of secretin on circulating gastrin.
Ann. Surg. 176 (1972) 384-393
- 67 Thompson J.C., Reeder D.D., Villar H.V., Fender H.R.:
Natural history and experience with diagnosis and treatment of the ZES.
Surg., Gynecol., Obstet. 140 (1975) 721-739
- 68 Vogel R.M., Weinstein L.D., Herskovic T., Spiro H.M.:
Mechanism of steatorrhea in the ZES.
Ann.intern.Med. 67 (1967) 816-822

- 69 Weichert E., Reed R., Creech O. jr.:
Carcinoid-islet cell tumours of the duodenum.
Ann.Surg. 165 (1967) 660-669
- 70 Weichert R.F., Roth L.M., Krementz E.T.,
Hewitt R.L., Drapadas T.:
Carcinoid - islet cell tumours of the duodenum.
Report of 21 cases. Ann.Surg.121 (1971) 195-205
- 71 Wermer P.:
Endocrine adenomatosis and peptic ulcer in a large
kindred: inherited multiple tumors and mosaic
pleiotropisme in man.
Am.J.Med. 35 (1963) 205-212
- 72 Wilken B.J., Hardy J.D., Turner M.D. und Mitarb.:
Bioassay in the diagnosis of the ZES.
Ann.Surg. 170 (1969) 922-928
- 73 Whinship D.H., Ellison E.H.:
Variability of gastric secretion in patients
with and without the ZES.
Lancet I (1967) 1128-1130
- 74 Whinship D.H.: Problems in the diagnosis of ZES
by analysis of gastric secretion; in:
Non - insulin producing tumors of the pancreas.
Hrsgb. Demling, L., u.R. Ottenjann. Georg Thieme
Verlag, Stuttgart 1969 129-136
- 75 Yalow R.S., Berson S.A.:
Radioimmunoassay of gastrin.
Gastroenterology 58 (1970) 1-14

- 76 Zollinger R.M., Ellison E.H.:
Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas.
Ann.Surg. 142 (1955) 709-728
- 77 Zollinger R.M., Martin E.W., Carey L.C. et al:
Observations on the postoperativ tumor growth behaviour of certain islet cell tumors.
Ann.Surg. 184 (1976) 525-529

Danksagung:

Hiermit danke ich Herrn Prof.Dr.med.Gall
für die freundliche Überlassung des
Themas.

Außerdem gilt mein besonderer Dank dem
leitenden Herrn Oberarzt Professor Dr.med.
E.Mühe für die hilfreiche und großzügige
Unterstützung bei der Auswertung und Dis-
kussion meiner Arbeit.

Lebenslauf

Am 26. Juni 1949 wurde ich, Gertraud Ida Gattner geb. Lotter, als Tochter des Pfarrers Georg Lotter und seiner Ehefrau Agnes, geb. Sondermann, in Nürnberg geboren. Von 1955 - 1959 besuchte ich die Volksschule in Nürnberg-Großreuth/Schweinau und anschließend bis 1968 das neusprachliche Gymnasium der Wilhelm-Löhe-Schule in Nürnberg, wo ich am 23.7.1968 die Reifeprüfung ablegte.

Seit 17. Juli 1970 bin ich mit dem Zahnarzt Dieter Gattner verheiratet.

Seit dem Sommersemester 1975 bin ich an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen als Zahnmedizinstudentin immatrikuliert.

Im März 1976 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im September 1977 die zahnärztliche Vorprüfung.

Am 3. Juni 1980 bestand ich an der Universität Erlangen das zahnmedizinische Staatsexamen.

Nürnberg, den 5.6.80

Gertraud Gattner

Copy - Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197